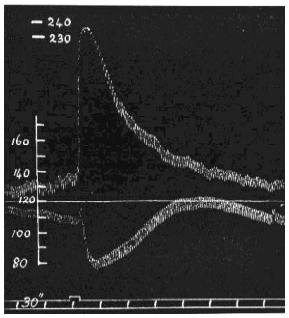
Simpaticolíticos
(Antagonistas de Adrenoceptores)

Objetivos

1. Classificação dos bloqueadores adrenérgicos
2. Mecanismos de bloqueio adrenérgico (fármacos que bloqueiam pré- e pós-sináptica a transmissão adrenérgica)
3. Classes representativas de drogas antagonistas α, β e inibidores neuronais;
   – usos clínicos e efeitos adversos
5. Exercícios

Soraia K P Costa, skcosta@usp.br
Sala 326 – ICB-I/USP

Inversão Vasomotora da Adrenalina



1906-1913 DALE - Adrenalina + Esporão de Centeio = ↓ PA (Ergotismo – bloqueio receptores alfa)

CLASSIFICAÇÃO: Anti-adrenérgicos

- **Ação Direta**
  - Antagonistas α
  - Antagonistas β
- **Ação Indireta**
  - Central (↓ Liberação de NA) → ↓ [NA]
  - Pré-sináptico (↓ Síntese de NA)

ANTAGONISTAS α (não seletivos)

+FENOXIBENZAMINA
*FENTOLAMINA
*TOLAZOLINA

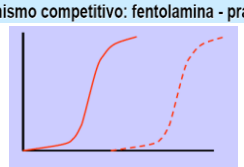
EFEITOS COLATERAIS:

Taquicardia reflexa (α1 e α2) e > DC, hipotensão postural
↓ retenção urinária (α_1 esfíncter)
disfunção sexual (α_1 ejaculação), obstrução nasal

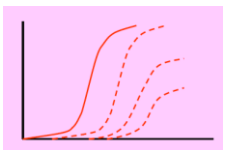
\+ Primeiro antagonista tratamento hiperplasia prostática benigna

Antagonista alfa-adrenérgicos

1. Antagonismo competitivo: fentolamina - prazosin



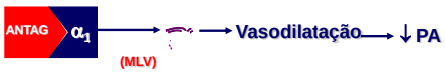
2 Antagonismo irreversível: fenoxibenzamina



ANTAGONISTAS α1 (seletivos)

Prazosina, terazosina, doxazoxina, alfuzocina, tamsulosina

Afinidade α_1 >>>>>> α_2 receptores
Afinidade (Tansulosina) α_{1A} >>> α_{1B}



EFEITOS ADVERSOS:
Taquicardia reflexa, hipotensão postural (iniciar terapia noite), vertigem, miose, disfunção sexual (inibe ejaculação), reduz retenção urinária, congestão nasal, efeito de 1ª dose - desmaio

Antagonistas α_2 (seletivo)

Ioimbina

- **Afinidade α_2 >>>>>> α_1 receptores**
- **Penetra rapidamente no SNC**
  - **↑ PA, ↑ FC**
  - **↑ atividade motora**
  - **produção tremores**
- **Obsoleto (Sem uso terapêutico atual)**
- **No passado foi utilizada para o tratamento da disfunção erétil**
- **Pode desencadear sintomas de pânico**

Antagonistas dos Receptores β Adrenérgicos

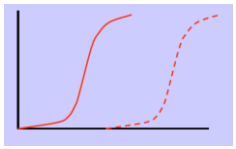
Antagonistas dos Receptores β

Não seletivos 1° geração	β-1 seletivos 2° geração	Não seletivos 3° geração	β-1 seletivos 3° geração
Nadolol	Acebutolol	Carteolol	Betaxolol
Pembutolol	Atenolol	Bucindolol	Celiprolol
Pindolol	Bisoprolol	Carvedilol	Nebivolol* beta 3 agonista parcial
Propranolol	Esmolol	Labetalol	
Timolol	Metoprolol		

IMPORTANTE: Seletividade β1

- β-bloqueadores podem ser :
  - **Seletivos (ex.: atenolol)**
  - **Não-seletivos (ex.: propranolol)**

- Os β-bloqueadores seletivos β_1 são considerados cardio-seletivos em doses adequadas; mas, em altas doses podem bloquear β_2.



ANTAGONISMO COMPETITIVO

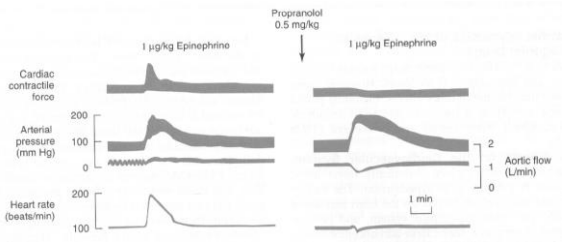
Antagonistas β não-seletivos 1° geração

Nadolol, Pembutolol, Pindolol, Propranolol, Timolol

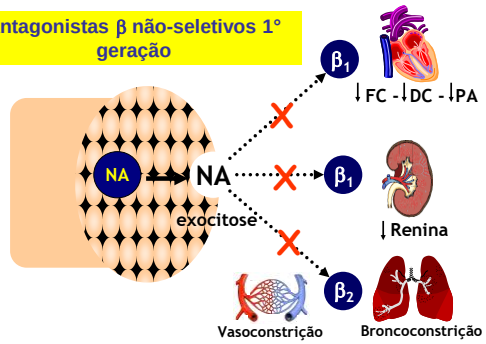
• ↓ FC, ↓ DC, ↓ PAM, ↓ Contratilidade, ↓ Condução

•Tratamento da Hipertensão arterial, Angina (↓ contratilidade, ↓ consumo O_2)
•Insuficiência cardíaca congestiva
•Arritmias Cardíacas (após IAM)
•Glaucoma (Timolol)
•Enxaqueca (Propranolol)

Antagonistas β não-seletivos 1° geração



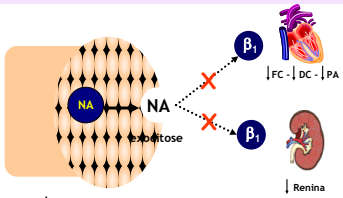
Antagonistas β não-seletivos 1° geração



EFEITOS ADVERSOS: Aumento resistência vias aéreas (ASMA!!!!!), ↓ tolerância exercício físico, hipoglicemia (DIABÉTICOS!!!!!!!!!!), ganho de peso.

Antagonistas β1 seletivos 2ª geração

Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol



- **↓ Contratilidade, ↓ Condução**

USOS

- **Hipertensão arterial (<DC, <descarga SNS)**
- **Angina (↓ contratilidade, ↓ consumo O_2)**
- **Insuficiência cardíaca congestiva**
- **Arritmias Cardíacas (após IAM).**

Antagonistas 3ª geração

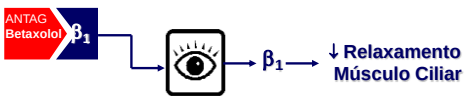
Não seletivos: Carteolol, Bucindolol, Carvedilol, Labetalol

Seletivos: Betaxolol, Celiprolol, Nebivolol

- **↓ FC, ↓ DC, ↓ PAM, ↓ Contratilidade, ↓ Condução, Vasodilatação**

USOS

- Tratamento da hipertensão arterial
- Angina, Insuficiência cardíaca congestiva
- Arritmias Cardíacas (após IAM)
- Glaucoma



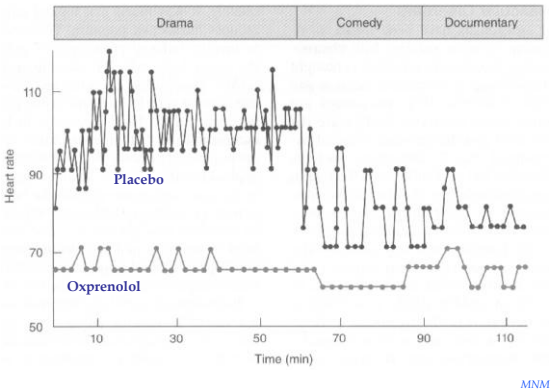
Mecanismos – Antagonistas Adr 3ª geração (vasodilatradores)

Não seletivos: Carteolol, Bucindolol, Carvedilol, Labetalol

- Bloqueadores dos receptores α_1: Labetalol, Carvedilol, Bucindolol
- Bloqueadores dos receptores beta 1 e 2 : Carvedilol (antioxidante)
- Aumento da produção de NO: Nebivolol β3 , Carteolol

Seletivos: Betaxolol, Celiprolol, Nebivolol (**β3 agonista parcial)**

- Ativ intrínseca β_2: celiprolol, carteolol
- Bloqueio da entrada de Ca^{++}: Carvedilol, betaxolol



Farmacocinética - Antagonistas β-adrenérgico

- Em geral, possuem T ½ geralmente curta (<4hrs), mas preparações de longa duração estão disponíveis.
- Metabolização hepática e eliminação renal; porém, compostos lipossolúveis atravessam barreiras.

IMPORTANTE: efeito rebote

- A interrupção abrupta dos β–bloqueadores pode causar:
  - Arritmias cardíacas
  - Agravar a Insuficiência Coronariana
  - Infarto do Miocárdio (ocasionalmente)
  - Morte súbita (ocasionalmente)

Retirada dos β -antagonistas deve ser gradual

Possíveis causas Efeito Rebote

Cessação dos efeitos protetores dos β–bloqueadores;

- Alteração na sensibilidade dos receptores β–adrenérgicos;
- Aumento do número de receptores β–adrenérgicos (up-regulation);
- Aumento das catecolaminas circulantes

Efeitos Adversos Antagonistas β-adrenérgicos

- Indução ICC em ♀ susceptíveis
- Cansaço, fraqueza
- Insônia (compostos lipossolúveis)
- Bradicardia ou Bloqueio AV
- (-) taquicardia induzida por hipoglicemia
- Perda do libido (homens)/orgasmo

Contra-indicações

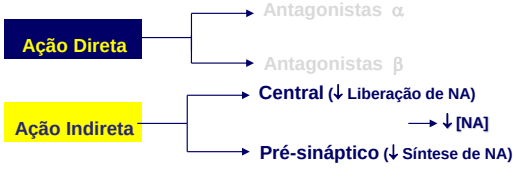
- Asmáticos
- Angina vasoespástica (β_2 coronária)
- Insuficiência cardíaca
- Diabéticos (uso com cautela)

Simpaticolíticos (Antagonistas de Adrenoceptores)

Objetivos

1. Regulação da pressão sangüinea, reflexo cardiovascular, histórico;
2. Classificação dos bloqueadores adrenérgicos
3. Mecanismos de bloqueio adrenérgico (fármacos que bloqueiam pré- e pós-sináptica a transmissão adrenérgica)
4. Classes representativas de drogas antagonistas α, β
5. **Antagonista indireto (inibidores neuronais): usos clínicos e efeitos adversos**
5. **Revisão / Exercícios**

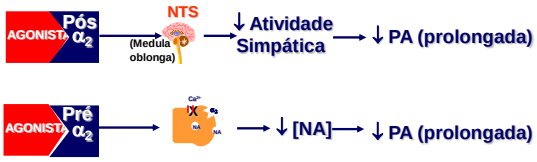
CLASSIFICAÇÃO: Anti-adrenérgicos



"Anti-adrenérgicos de ação indireta (ou inibidores neuronais) são drogas capazes de reduzir a saída do transmissor de neurônios simpáticos , ou seja, " o tônus simpático " . Sua ação principal é hipotensora; no entanto, sendo mal tolerados, eles têm uso terapêutico limitado".

Agonista α_2

Clonidina, Guanabenzo



Uso terapêutico: Hipertensão, desintoxicação narcóticos
(↓ ativ SNS associada com a retirada)

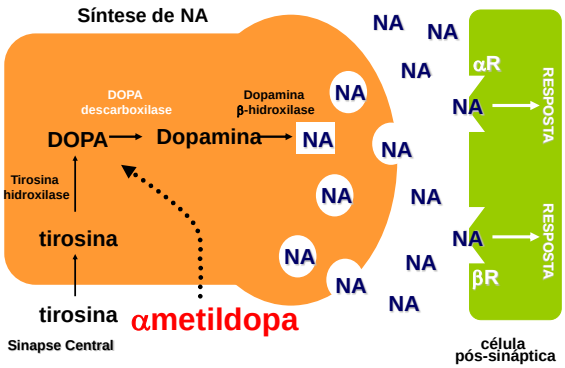
Efeitos adversos: sedação, secura na boca, hipotensão ortostática, disfunção sexual, dermatite contato.

" Crise Hipertensiva"

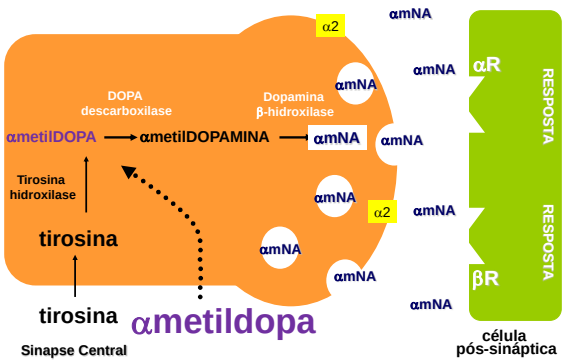
α-Metildopa

Mecanismo de ação	Formação falso neurotransmissor (α-metilNA) < potência que NA em α_1 e > potência em α_2
Uso terapêutico	**Hipertensão severa, especialmente gestacional e pré-eclampsia.**
Efeitos adversos	Boca seca, depressão, perda da libido, dificuldade de concentração, sedação Hipotensão postural
Interações medicamentosas contra-indicadas	Anti-depressivos tricíclicos L-dopa resistente a MAO

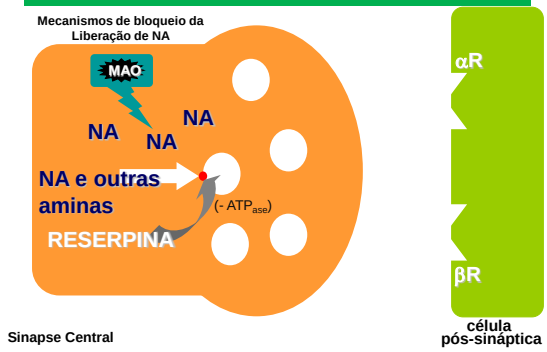
Anti-adrenérgico - Ação indireta



Afeta a Síntese de NA



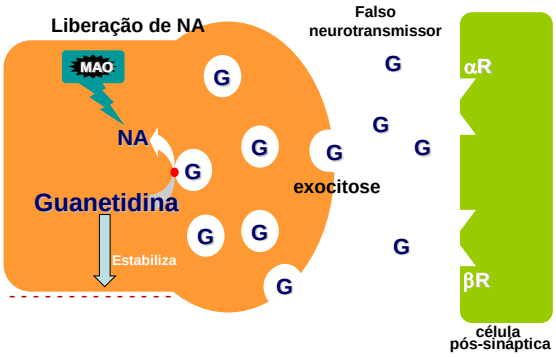
Anti-adrenérgico - Ação indireta



RESERPINA

Mecanismo de ação Inibição da captação de NA pelas vesículas Destruição da NA pela MAO Depleção dos terminais adrenérgicos
Uso terapêutico Hipertensão severa
Efeitos adversos Sedação, depressão, congestão nasal, diarréia, aumento da secreção gástrica, bradicardia, hipotensão postural, disfunção sexual

Anti-adrenérgico - Ação indireta



Guanetidina

Mecanismo de ação
Competição pela captação nas vesículas
Falso neurotransmissor

Uso Terapêutico
Hipertensão Severa

Efeitos Adversos
Hipotensão postural
Disfunção sexual
Diarréia

British Guidelines 2006

- Beta-blockers are not a preferred initial therapy for hypertension. However, beta blockers may be considered in younger people, particularly:
  - Those with an intolerance or contraindication to ACE inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists or
  - Women of child-bearing potential or
  - Patients with evidence of increased sympathetic drive
- In these circumstances, if therapy is initiated with a beta-blocker and a second drug is required, add a calcium-channel blocker rather than a thiazide-type diuretic to reduce the patient's risk of developing diabetes

Referências

1- The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Goodman & Gilman´s.* (2010). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.

2- Farmacologia Básica & Clínica. Katzung. 11 ed. (2011). Guanabara

3- Farmacologia Integrada. Roberto de Lúcia & Ricardo M de Oliveira Filho, 3ª ed. (2007). Revinter Ed.

4- Farmacologia Humana. Brody. 4ª ed. (2006) Elsevier. Ed.

5- Farmacologia. H. P. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter, P.K. Moore. 7th ed. (2013). Elsevier Ed.

5. Farmacologia e terapêutica para dentistas. Yagela 6a ed. MOSBY 2011

6- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/

Regulação da Pressão Sangüínea:

Quando a pressão sangüínea diminui:
- Receptor sensorial (baroceptores) envia sinais (-) para o SNC.
- SNC responde enviando maior estímulo simpático.
- O aumento do estímulo nervoso simpático promove > liberação de Adr.
- Aumento da FC e força cardíaca e consequetemente do DC.
- As arteríolas contraem, causando o aumento da pressão sangüínea.

Quando a pressão sanguínea aumenta:
- Baroreceptores sinalizam (+) para o SNC
- SNC responde enviando menor estímulo simpático
- A FC e força são reduzidas
- Relaxamento das arteríolas